WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶:

C07D 475/04, 475/06, A61K 31/505

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 95/32203

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

30. November 1995 (30.11.95)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP95/01785

A2

(22) Internationales Anmeldedatum:

11. Mai 1995 (11.05.95)

(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,

(30) Prioritätsdaten:

P 44 18 097.7

24. Mai 1994 (24.05.94)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): Pfleiderer, Wolfgang [DE/DE]; Lindauer Strasse 47, D-78464 Konstanz (DE). SCHMIDT, Harald [DE/DE]; Lorettoweg 19, D-97337 Dettelbach (DE). HENNING, Rainer [DE/JP]; Sannencho Building 3F, 40-17, Nishihara 3-chome, Shibuya-ku, Tokyo 151 (JP).
- (74) Anwalt: MULEY, Ralf; Hoechst Aktiengesellschaft, Werk Cassella, Hanauer Landstrasse 526, D-60386 Frankfurt am Main (DE).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

- (54) Title: USE OF TETRAHYDROPTERIDINE DERIVATIVES AS NO-SYNTHASE INHIBITORS
- (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TETRAHYDROPTERIDIN-DERIVATEN ALS HEMMSTOFFE DER NO-SYNTHASE

(57) Abstract

The present invention relates to the use of pteridine derivatives of general formula (I) in which X is O or NH and R4 may, for instance, be hydrogen, phenyl or the radical R4a-CH2 and R4a is e.g. hydrogen, (C1-C4)-alkyl mercapto, the radical -NR¹¹R¹² or the radical -OR¹³, and in which R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R¹¹, R¹² and R¹³ have the meanings given in claim 1, which are carbon monoxide-synthase inhibitors, for the treatment of diseases caused by a raised carbon monoxide level.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel (I), in der X für O oder NH steht und R4 z.B. für Wasserstoff, Phenyl oder den Rest R4a-CH2- steht und R4a z.B. für Wasserstoff, (C1-C4)-Alkylmercapto, den Rest -NR11R12 oder den Rest -OR¹³ steht, und in der R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R¹¹, R¹² und R¹³ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, die Hemmstoffe der Stickstoffmonoxid-Synthase sind, zur Behandlung von Krankheiten, die durch einen erhöhten Stickstoffmonoxid-Spiegel bedingt sind.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
. BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungam	NZ	Neusceland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	ГT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumānien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Danemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam
rK	Francici	IATIA	Mongoier	***	· ···

Verwendung von Tetrahydropteridin-Derivaten als Hemmstoffe der NO-Synthase

Die vorliegende Erfindung betrifft Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I,

die aufgrund ihrer Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Stickstoffmonoxid-Produktion wertvolle Arzneimittel zur Vorbeugung und Bekämpfung von Krankheitszuständen sind, die durch einen gestörten Stickstoffmonoxid-Spiegel gekennzeichnet sind.

Stickstoffmonoxid (NO) spielt in verschiedensten physiologischen Prozessen eine bedeutende Rolle (siehe z.B. R.Henning, Nachr. Chem. Tech. Lab. 41 (1993), 413; H.H.H.W.Schmidt et al., Biochim. Biophys. Acta 1178 (1993), 153).

Es wirkt z.B. relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur und ist auf diese Weise maßgeblich an der Regulierung des Blutdrucks beteiligt, es steuert über eine Hemmung der Thrombocytenaggregation die Blutgerinnung, und es ist beispielsweise im Gehirn als Neurotransmitter in den Aufbau des Langzeitgedächtnisses involviert. In den NANC-Nerven des peripheren Nervensystems fungiert NO ebenfalls als Botenstoff. Die zelltoxische Wirkung des NO wird von Macrophagen für die Infektionsabwehr ausgenutzt.

WO 95/32203 PCT/EP95/01785

-2-

1 Endogenes NO wird mit Hilfe mindestens drei verschiedener NO-Synthase-Isoenzyme aus Arginin gebildet (siehe z.B. J.F.Kerwin, Jr., M.Heller, Med. Res. Rev. 14 (1994), 23). Sie unterscheiden sich bezüglich ihrer Lokalisation im Organismus, ihrer Regulierbarkeit durch Ca²⁺/Calmodulin 5 sowie ihrer Induzierbarkeit durch Endotoxine und Cytokine. Die konstitutiven, calciumabhängigen NO-Synthasen finden sich beispielsweise in Endothel (Typ III) und im Gehirn (Typ I) und sind dort in die Regulation von Blut-10 druck und -gerinnung bzw. in Reizleitungsprozesse involviert. Die cytokin-induzierbare, calciumunabhängige Isoform (Typ II) tritt in Macrophagen, Glattmuskelzellen und und Hepatocyten auf. Sie ist in der Lage, über einen langen Zeitraum relativ große Mengen NO zu produzieren und 15 wird für entzündliche Prozesse und die zelltoxische Aktivität der Macrophagen verantwortlich gemacht.

Ein gestörter NO-Haushalt hat schwerwiegende Erkrankungen und Schädigungen zur Folge. So führt die exzessive Bildung von NO im septischen oder hämorrhagischen Schock zu massiven pathologischen Blutdruckabfällen. Übersteigerte NO-Produktion ist an der Entstehung von Typ-1-Diabetes und Atherosklerose beteiligt und scheint auch für die glutamatinduzierte Neurotoxizität nach cerebraler Ischämie verantwortlich zu sein. Hohe NO-Konzentrationen können darüberhinaus durch Desaminierung von Cytosin zu DNA-Schädigungen führen. Beispiele für Erkrankungen, die durch einen Mangel an endogenem NO mittelbar oder unmittelbar hervorgerufen werden, sind arterieller Bluthochdruck, Störungen der Hämostase, koronare Herzkrankheit und die erektile Dysfunktion.

Der Ansatz, eine Modulation der NO-Produktion zur Behandlung dieser Krankheitsbilder zu verwenden, wurde bis-

20

25

- lang nur mit Hilfe von Arginin-Analoga realisiert (GB-A-2240041; WO-A-93/13055). Als weitere potentielle NO-Synthase-Hemmstoffe werden in der Literatur N-Imino-ethylornithin (McCall et al., Br.J.Pharmacol. 102 (1991), 234), Aminoguanidin (T.P.Misko et al, Eur.J.Pharmacol. 233 (1993), 119; EP-A-547588) und 7-Nitroindazol (P.K.Moore et al, Br.J.Pharmacol. 108 (1993), 296) diskutiert.
- Verschiedene Pteridin-Derivate kommen in der Natur vor, 10 und auch Verwendungen von Pteridin-Derivaten als Pharma-Wirkstoffe sind beschrieben. So betrifft die EP-B-108 890 den Einsatz von Pteridin-Derivaten zur Behandlung von Krankheiten, die auf einen Katecholamin-Mangel zurückgehen, wie etwa der Parkinson'schen Krankheit, und die 15 Anwendung von Pteridinen zur Behandlung der Phenylketonurie (siehe auch E.C.Bigham et al., Chemistry and Biology of Pteridines (1986), S.111, Walter de Gruyter & Co., Berlin, New York); dazu gehören auch bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X für Sauer-20 stoff steht und R^1 , R^2 , R^3 und R^7 gleichzeitig für Wasserstoff stehen. Die Wirkung des natürlich vorkommenden 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterins und von Analoga dieser Substanz auf die NO-Produktion wurde z.B. von Kwon et al. (J.Biol.Chem. 264 (1989), 20496) oder Giovanelli et al. 25 (Proc.Natl.Acad.Sci. USA 88 (1991), 7091) untersucht. Danach stimuliert Tetrahydrobiopterin die NO-Produktion und ist ein Cofaktor der NO-Synthasen. Eine Stimulation der NO-Produktion wurde auch für das 7,8-Dihydrobiopterin gefunden. Nach Overfeld et al.(Br.J.Pharmacol.107 (1992), 30 1008) kann 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin aber auch hemmend auf die NO-Produktion wirken. Der Effekt ist konzentrationsabhängig.
- 35 Über eine Erhöhung der NO-Synthase-Aktivität durch

6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin berichten Hevel und Marletta (Biochemistry 31 (1992), 7160). Von Giovanelli et al. (loc. cit.) wurde diese nur bei höheren Konzentrationen beobachtet. Verschiedene andere Pterin-Derivate zeigten in diesen Untersuchungen keine signifikanten Effekte.

Überraschend wurde nun gefunden, daß Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I insbesondere hemmend die endogene NO-Produktion modulieren und somit als Arzneimittel bei Krankheiten geeignet sind, die durch einen überhöhten NO-Spiegel charakterisiert sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I,

in der

30

35

10

X für O oder NH steht;

25 R¹ für Wasserstoff, Methyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, Nicotinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;

 ${\tt R}^2$ für Wasserstoff oder Methyl steht;

R³ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, unsubstituiertes Benzoyl, substituiertes Benzoyl, Pyridoyl, Thienylcarbonyl, einen der Reste

-5-

- 1 den Rest R⁹R^{9a}N-CO-, den Rest R⁹R^{9a}N-CS-, Phenoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht;
 - für Wasserstoff, (C2-C5)-Alkyl, unsubstituiertes Phenyl, substituiertes Phenyl oder den Rest R4a-CH2steht:
 - R^{4a} für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkylmercapto, den Rest $-S(O)_mR^{10}$, wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den Rest -NR¹¹R¹² oder den Rest -OR¹³ steht oder
- und R^{4a} zusammen für die Gruppierung -CO-O- stehen, 10 wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des Pteridinmoleküls gebunden ist;
 - _R5 für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht;
 - R6 für Wasserstoff oder Methyl steht;
 - für Wasserstoff oder Methyl steht;
- für (C_1-C_{10}) -Alkyl oder Benzyl steht; 15
 - für Wasserstoff, (C1-C6)-Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzoyl steht;
 - R^{9a} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht;
 - R¹⁰ für Methyl steht;
- R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder 20 Methyl stehen;
 - R^{13} für Wasserstoff, $(C_1-C_{10})-Alkyl$, 2-Methoxyethyl, Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl, (C_1-C_5) -Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino- (C_2-C_6) -alkanoyl oder $((C_1-C_2)$ -Alkoxy)carbo-
 - nyl steht; für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht; und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, die durch einen erhöhen Stickstoffmonoxid-Spiegel bedingt sind.

30

25

1 Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie in anderen Gruppen, beispielsweise in Alkoxy-, Alkylmercapto-, Alkoxycarbonyl- oder Alkanoylgruppen auftreten. Beispiele für Alkylgruppen, die in den 5 erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der allgemeinen Formel als solche, also als $(C_1-C_4)-$, $(C_2-C_5)-$, (C_1-C_6) - oder (C_1-C_{10}) -Alkyl, oder in anderen Gruppen auftreten können, sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl-, n-Butyl, i-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl. Beispiele speziell für (C_1-C_5) -Alkanoyl sind Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, n-Valeroyl, 3-Methyl-n-butyryl oder 2,2-Dimethylpropionyl. Beispiele für (C_1-C_2) -Alkoxysind Methoxy und Ethoxy. Beispiele für unsubstituierte oder im 15 Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino- (C_2-C_6) -alkanoyl sind die entsprechenden Reste der Aminosäuren Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Norvalin, Norleucin, Phenylglycin oder Phenylalanin.

20

Substituierte Phenylgruppen und Benzoylgruppen können ein- oder mehrfach substituiert sein, bevorzugt sind sie ein- bis dreifach substituiert. Die Substituenten können sich in beliebigen Positionen befinden, ein einzelner

25 Substituent z.B. in der ortho-, meta- oder para-Position. Bei Mehrfachsubstitution können die Substituenten gleich oder verschieden sein. Als Substituenten können beispielsweise vorliegen (C1-C4)-Alkyl, (C1-C4)-Alkoxy, Amino, (C1-C4)-Alkylamino, Di-((C1-C4)-alkyl)amino,

30 (C1-C5)-Alkanoylamino, Nitro oder Halogen, wobei nur bis zu zwei Nitrogruppen zugegen sein können. Halogen ist beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

Pyridoyl kann 2-, 3- oder 4-Pyridoyl sein, wobei 3-Pyridoyl (= Nicotinoyl) bevorzugt ist. Thienylcarbonyl kann 1 2- oder 3-Thienylcarbonyl sein.

Beispiele für Säuren der Formel HA, deren Anion in den erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der allgemeinen Formel I vorliegen kann, sind Chlorwasserstoff, 5 Bromwasserstoff, Iodwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Benzoesäure, Milchsäure, Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure. A^{Θ} kann aber auch für ein Anion einer anderen unter pharma-10 kologischen und pharmazeutischen Aspekten geeigneten anorganischen oder organischen Säuren stehen und kann, wenn die Verbindung der allgemeinen Formel I in Form eines Säureadditionssalzes vorliegt, mit dem durch diese Salzbildung eingebrachten Anion übereinstimmen oder sich 15 davon unterscheiden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in verschiedenen tautomeren Formen und in verschiedenen stereoisomeren Formen vorliegen. Die vorliegende Erfindung
umfaßt nicht nur die Verwendung aller tautomeren Formen,
sondern auch die aller stereoisomeren Formen, also z.B.
die von reinen Enantiomeren, von Enantiomerengemischen
und Racematen, von reinen Diastereomeren und Diastereomerengemischen oder von cis/trans-Isomeren.

X steht bevorzugt für Sauerstoff.

Bevorzugt stehen R^1 und R^2 gleichzeitig für Wasserstoff oder gleichzeitig für Methyl, oder es steht R^2 für Wasserstoff und gleichzeitig R^1 für (C_1-C_5) -Alkanoyl, insbesondere Acetyl, i-Butyryl oder Pivaloyl, oder für Nicotinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio) carbonyl. Besonders bevorzugt stehen R^1 und R^2 gleichzeitig für Wasserstoff

20

-8-

oder \mathbb{R}^2 für Wasserstoff und gleichzeitig \mathbb{R}^1 für i-Butyryl.

 ${
m R}^3$ steht bevorzugt für Wasserstoff oder einen Acylrest oder einen (Thio-)Carbamoylrest. Unter Acylresten sind dabei bevorzugt (${
m C}_1$ - ${
m C}_5$)-Alkanoyl, insbesondere Formyl, Acetyl und Pivaloyl, unsubstituiertes oder ein-, zwei-oder dreifach substituiertes Benzoyl, Thienylcarbonyl, sowie Nicotinoyl und die Reste

10 Und Und Ne A8

zu verstehen, wobei R⁸ bevorzugt für Methyl, n-Octyl oder Benzyl steht und bevorzugte Substituenten in substituierten Benzoylgruppen Halogen und Methoxy sind. In den Carbamoylresten $R^9R^{9a}N$ -CO- steht R^9 bevorzugt für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, insbesondere tert-Butyl, sowie Cyclohexyl und Phenyl und gleichzeitig R9a für Wasserstoff, oder es stehen R⁹ und R^{9a} gleichzeitig für Methyl. In den Thiocarbamoylresten R⁹R^{9a}N-CS- steht R⁹ bevorzugt für Wasserstoff, (C1-C4)-Alkyl, insbesondere Methyl und Ethyl, sowie für Phenyl und Benzoyl und gleichzeitig R^{9a} für Wasserstoff. Besonders bevorzugt steht R³ für Wasserstoff, den N-Phenylthiocarbamoylrest, den unsubstituierten Benzoylrest, den Nicotinoylrest oder einen von letzterem durch Alkylierung oder Benzylierung am Nicotinoylstickstoff abgeleiteten 3-Pyridinocarbonylrest oder einen in der 1-Position des Pyridinrings alkylierten oder benzylierten 1,4-Dihydro-3-pyridylcarbonylrest.

20

25

 R^4 steht bevorzugt für Wasserstoff, Phenyl, durch eine Acetylaminogruppe, insbesondere durch eine para-ständige Acetylaminogruppe substituiertes Phenyl oder den Rest R^{4a} -CH₂-.

 R^{4a} steht bevorzugt für Wasserstoff oder den Rest $-OR^{13}$. Steht R^4 für Wasserstoff oder steht R^{4a} für Wasserstoff, so ist es besonders bevorzugt, wenn R^3 gleichzeitig für einen Acylrest oder einen (Thio-)Carbamoylrest steht.

R⁵ steht bevorzugt für Wasserstoff.

5

10

20

25

30

35

R⁷ steht bevorzugt für Wasserstoff.

15 R^{9a} steht bevorzugt für Wasserstoff.

 R^{13} steht bevorzugt für Wasserstoff, (C_1-C_{10}) -Alkyl oder einen Acylrest, insbesondere (C_1-C_5) -Alkanoyl oder unsubstituiertes oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino- (C_2-C_6) -alkanoyl. Besonders bevorzugt steht R^{13} für (C_1-C_{10}) -Alkyl oder (C_1-C_5) -Alkanoyl, speziell Acetyl. Steht R^{13} für (C_1-C_{10}) -Alkyl, so sind n-Alkylreste sowie i-Propyl, i-Butyl und tert-Butyl bevorzugt.

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der einer oder mehrere Stubstituenten bevorzugte Bedeutungen haben. Bevorzugt ist weiterhin die Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel Ia,

- 1 in der
 - X für O oder NH steht;
 - R¹ für Wasserstoff, Methyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, Nicotinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;
- 5 R² für Wasserstoff oder Methyl steht;
 - ${
 m R}^3$ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, $({
 m C}_1{
 m -}{
 m C}_5){
 m -}{
 m Alkanoyl}$ noyl, Benzoyl, Nicotinoyl, einen der Reste

10 A^{Θ} oder A^{Θ} , A^{Θ} $A^$

- den Rest R⁹NH-CO-, den Rest R⁹NH-CS- oder Benzyloxycarbonyl steht;
 - R^{4a} für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkylmercapto, den Rest $-S(O)_mR^{10}$, wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den Rest $-NR^{11}R^{12}$ oder den Rest $-OR^{13}$ steht oder
- 20 R³ und R^{4a} zusammen für die Gruppierung -CO-O- stehen, wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des Pteridinmoleküls gebunden ist;
 - ${\tt R}^{\sf 5}$ und ${\tt R}^{\sf 6}$ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;
- 25 R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht;
 - R^8 für (C_1-C_{10}) -Alkyl oder Benzyl steht;
 - R⁹ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzoyl steht;
 - R¹⁰ für Methyl steht;
- R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;
 - R^{13} für Wasserstoff, (C_1-C_{10})-Alkyl, 2-Methoxyethyl,

15

20

25

30

35

Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes

2-Amino-(C₂-C₆)-alkanoyl oder ((C₁-C₂)-Alkoxy)carbonyl steht;

A^O für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht; und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, die durch einen erhöhen Stickstoffmonoxid-Spiegel bedingt sind.

Besonders bevorzugt erfindungsgemäß zu verwendende Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 und R^7 gleichzeitig für Wasserstoff stehen und R^4 für den Rest R^{4a} -CH₂- steht und darin R^{4a} für eine Aminogruppe, eine Methylaminogruppe, eine Dimethylaminogruppe, eine (C_1-C_{10}) -Alkyloxygruppe oder eine Acetoxygruppe steht. Besonders bevorzugt zu verwenden sind weiterhin diejenigen, in denen R^2 , R^4 , R^5 , R^6 und ${\bf R}^7$ gleichzeitig für Wasserstoff stehen, ${\bf R}^1$ für Wasserstoff oder Isobutyryl steht und R³ für einen Acylrest oder einen (Thio-)Carbamoylrest steht. Eine weitere Gruppe besonders bevorzugt zu verwendender Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, in denen R², R⁶ und ${\tt R}^7$ gleichzeitig für Wasserstoff stehen, ${\tt R}^1$ für Wasserstoff oder Isobutyryl steht, R3 für einen Acylrest steht, R4 für Phenyl oder durch eine Acetylaminogruppe, insbesondere eine para-ständige Acetylaminogruppe, substituiertes Phenyl steht und R⁵ für Wasserstoff oder Phenyl steht.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bekannt und können nach oder analog zu bekannten Verfahren hergestellt werden. Bekannte Synthesemethoden für Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I sind z.B. die Methode 1 von Gabriel-Isay oder die Taylor-Methode (siehe z.B. D.J.Brown, Fused Pyrimidines III, Pteridines (E.C.Taylor und A. Weissberger (Ed.), Wiley & Sons, New York)). Im einzelnen ist die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I z.B. beschrieben in der EP-A-108 890, in 5 der Dissertationsschrift von Hermann Michael Traub (Dissertation der Universität Konstanz, Deutschland (1987)), oder in J. Med. Chem. 30 (1987), 40.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der 10 allgemeinen Formel I können mit anorganischen oder organischen Säuren Salze bilden. Geeignete Säuren für die Bildung pharmakologisch annehmbarer Säureadditionssalze sind beispielsweise: Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Naphthalindisulfonsäuren, insbesondere Naphthalindisul-15 fonsäure(1,5), Phosphor-, Salpeter-, Schwefel-, Oxal-, Milch-, Wein-, Essig-, Salicyl-, Benzoe-, Ameisen-, Propion-, Pivalin-, Diethylessig-, Malon-, Bernstein-, Pimelin-, Fumar-, Malein-, Apfel-, Sulfamin-, Phenylpropion-, Glucon-, Ascorbin-, Isonicotin-, Methansulfon-, 20 p-Toluolsulfon-, Zitronen- oder Adipinsäure. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können ein oder mehrere, z.B. zwei oder drei, insbesondere zwei, Säureäquivalente addieren. Die Säureadditionssalze können wie üblich durch Vereinigung der Komponenten, zweckmäßigerweise in einem 25 geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, hergestellt werden. Durch Anionenaustausch können Säureadditionssalze ineinander überführt werden. A⁰ kann ebenso für ein Anion einer der genannten Säuren stehen. Verbindungen der allgemeinen Formel I, die saure Gruppen enthalten, können 30 mit anorganischen oder organischen Basen Salze bilden. Beispielsweise für solche Salze sind z.B. Alkalimetallsalze, insbesondere Natrium- und Kaliumsalze, oder Ammoniumsalze, insbesondere solche mit organischen Resten am Ammoniumstickstoff.

10

15

20

25

30

Die Hemmung der NO-Freisetzung durch die Verbindungen der allgemeinen Formel I kann durch einen Aktivitätsassay bestimmt werden, der auf Arbeiten von Bredt und Snyder sowie Schmidt et al. basiert (s. D.S.Bredt und S.S. Snyder, Isolation of nitric oxide synthase, a calmodulin-requiring enzyme, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990), 682; H.H.H.W.Schmidt et al., Purification of a soluble isoform of guanylyl cyclase-activating factor synthase, Proc. Natl.Acad.Sci. USA 88 (1991), 365). Hierbei wird für gereinigte NO-Synthase (NOS) das bei der NO-Bildung anfallende Coprodukt L-Citrullin quantitativ erfaßt. Dies geschieht durch den Einsatz von ³H-radiomarkiertem L-Arginin als Substrat der Enzymreaktion, das zu $^{3}\mathrm{H-L-}$ Citrullin und NO umgesetzt wird. Nach Beendigung der Enzyminkubation wird entstandenes L-Citrullin von unverbrauchtem L-Arginin mittels Ionenaustauschchromatographie aus dem Reaktionsgemisch entfernt; die durch Flüssigkeitsszintillationsmessung ermittelte ³H-Aktivität entspricht dann der Menge an L-Citrullin. Einzelheiten der Durchführung sind weiter unten angegeben.

Krankheiten, die durch einen erhöhten NO-Spiegel entstehen und die somit erfindungsgemäß mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I behandelt werden können bzw. denen mit diesen vorgebeugt werden kann, sind insbesondere pathologische Blutdruckabfälle, wie sie beim septischen oder hämorrhagischen Schock, bei der Tumor- bzw. Krebstherapie mit Cytokinen oder bei der Leberzirrhose auftreten. Des weiteren entzündliche Erkrankungen, wie rheumatoide Arthritis und insbesondere Colitis ulcerosa, sowie Insulin-abhängiger Diabetes mellitus und Transplantat-Abstoßungsreaktionen.

35 Aber auch die folgenden Erkrankungen stehen im Zusammen-

WO 95/32203 PCT/EP95/01785

-14-

hang mit einer gesteigerten Produktion von Stickstoffmonoxid und können erfindungsgemäß behandelt bzw. vorgebeugt werden. Im Bereich Herz-Kreislauf sind dies Arteriosklerose, postischämische Gewebeschäden und Infarktschäden, Reperfusionsschäden, Myokarditis auf der Grundlage einer Coxsackie-Virus-Infektion und Kardiomyopathie;
im Bereich Nervensystem/Zentrales Nervensystem Neuritiden
unterschiedlicher Ätiogenese (Neuritisformen), Enzephalomyelitiden, virale neurodegenerative Erkrankungen,
Morbus Alzheimer, Hyperalgesie, Epilepsie und Migräne; im
Bereich Niere akutes Nierenversagen sowie Nephritiden
unterschiedlicher Ätiogenese, speziell Glomerulonephritis.

- Außerdem sind auch Behandlungen im Bereich des Magens und des Uterus/der Plazenta sowie eine Beeinflussung der Motilität der Spermien Anwendungsgebiete für die Verbindungen der allgemeinen Formel I.
- Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre phar-20 makologisch annehmbaren Salze können als Hilfsstoffe in biochemischen und pharmakologischen Untersuchungen in der Forschung und in Diagnoseverfahren eingesetzt werden, und sie können am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Heilmittel für sich allein, in Mi-25 schungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines Salzes davon, neben 30 üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Zusatzstoffen, enthalten.
- Die Heilmittel können oral, z.B. in Form von Pillen, Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatine-

kapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen oder Aerosolmischungen verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen oder Infusionslösungen, oder perkutan, z.B. in Form von Salben oder Tinkturen, erfolgen.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z.B. Füllstoffe,

Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-Mittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihrer pharmakologisch annehmbaren Salze und noch andere therapeutisch wirksame Stoffe enthalten.

20

Derartige andere therapeutisch wirksame Substanzen sind beispielsweise: β-Rezeptorenblocker, wie z.B. Propranolol, Pindolol, Metoprolol; Vasodilatatoren, wie z.B. Carbocromen; Beruhigungsmittel, wie z.B. Barbitursäurederivate, 1,4-Benzodiazepine und Meprobamat; Diuretica, 25 wie z.B. Chlorothiazid; das Herz tonisierende Mittel, wie z.B. Digitalispräparate; blutdrucksenkende Mittel, wie z.B. Hydralazin, Dihydralazin, Ramipril, Prazosin, Clonidin, Rauwolfia-Alkaloide; Mittel, die den Fettsäurespiegel im Blut senken, wie z.B. Bezafibrat, Fenofibrat; 30 Mittel für die Thromboseprophylaxe, wie z.B. Phenprocoumon; entzündungshemmende Substanzen, wie etwa Corticosteroide, Salicylate oder Propionsäurederivate, wie beispielsweise Ibuprofen; Antibiotika, wie z.B. Penicilline oder Cephalosporine; NO-Donoren, wie z.B. organische 35

1 Nitrate oder Sydnonimine oder Furoxane.

5

10

Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen ist bei oraler Verabreichung pro menschlichem Individuum eine Tagesdosis von etwa 0,5 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 20 mg, angemessen. Auch bei anderen Applikationsformen liegt die Tagesdosis, in ähnlichen Mengenbereichen, d.h. im allgemeinen ebenfalls bei 0,5 bis 100 mg/Mensch. Die Tagesdosis kann in mehrere, z.B. 2 bis 4, Teilverabreichungen aufgeteilt werden.

Zur Herstellung der pharmazeutischen Präparate können pharmazeutisch inerte anorganische oder organische Trä-15 gerstoffe verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapseln kann man z.B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapseln und Suppositorien sind z.B. Fet-20 te, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich z.B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glukose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Injektionslösungen eig-25 nen sich z.B. Wasser, Alkohole, Glyzerin, Polyole oder pflanzliche Öle.

Für verschiedene Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I sind bisher keine pharmakologischen Wirkungen oder medizinischen Verwendungen bekannt gewesen. Für solche Verbindungen gibt die vorliegende Erfindung die erste medizinische Indikation an. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I,

5

15

$$\begin{array}{c|c}
 & X & R^3 \\
 & X & R^4 \\
 & R^1 - N & C - H \\
 & R^2 & R^7 & R^6
\end{array}$$
(1)

in der

X für O oder NH steht;

10 R¹ für Wasserstoff, Methyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, Nicotinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;

R² für Wasserstoff oder Methyl steht;

R³ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, unsubstituiertes Benzoyl, substituiertes Benzoyl, substituiertes Benzoyl, Pyridoyl, Thienylcarbonyl, einen der Reste

20 e

Ne Ae

O R B

den Rest R⁹R^{9a}N-CO-, den Rest R⁹R^{9a}N-CS-, Phenoxy-carbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht;

- 25 R⁴ für Wasserstoff, (C₂-C₅)-Alkyl, unsubstituiertes
 Phenyl, substituiertes Phenyl oder den Rest R^{4a}-CH₂steht;
 - ${\tt R^{4a}}$ für Wasserstoff, $({\tt C_1-C_4}){\tt -Alkylmercapto}$, den Rest ${\tt -S(O)_mR^{10}}$, wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den Rest ${\tt -NR^{11}R^{12}}$ oder den Rest ${\tt -OR^{13}}$ steht oder

WO 95/32203 PCT/EP95/01785

-18-

- 1 R³ und R^{4a} zusammen für die Gruppierung -CO-O- stehen, wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des Pteridinmoleküls gebunden ist;
 - R⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht;
- 5 R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht;
 - R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht;
 - R^8 für (C_1-C_{10}) -Alkyl oder Benzyl steht;
 - R⁹ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzoyl steht;
- 10 R^{9a} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht;
 - R¹⁰ für Methyl steht;
 - ${\tt R}^{11}$ und ${\tt R}^{12}$ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;
- R¹³ für Wasserstoff, (C_1-C_{10}) -Alkyl, 2-Methoxyethyl,

 Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl, (C_1-C_5)
 Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im

 Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes

 2-Amino- (C_2-C_6) -alkanoyl oder $((C_1-C_2)$ -Alkoxy)carbonyl steht;
- A⁹ für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht; und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch verträglichen Salze, wobei aber, wenn X für Sauerstoff und gleichzeitig R⁴ für den Rest R^{4a}-CH₂- steht, mindestens einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁷ eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, als pharmakolosche Wirkstoffe.

Die folgenden Beispiele geben Verbindungen der allgemeinen Formel I an, die erfindungsgemäß eingesetzt werden können. In der Rubrik "Salz" ist angegeben, wieviel Mol Säure und wieviel Mol Kristallwasser gegebenenfalls pro Mol Wirkstoff in den Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I vorlagen. In den Beispielen werden folgende Abkürzungen verwendet:

WO 95/32203 PCT/EP95/01785

-19-

1 Me = Methyl
Et = Ethyl

iPr = Isopropyl

iBu = Isobutyl

5 tBu = tert-Butyl

Ph = Phenyl

Py = 3-Pyridyl

10

15

20

25

.

Beispiel 1

$$x = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = H$ $R^4 = Me$

5

Beispiel 2

$$X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = Me$$

 $R^3 = H R^4 = Me$

10 Beispiel 3

$$x = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = Me$ $R^3 = CHO$ $R^4 = Me$

<u>Beispiel 4</u>

$$x = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = Me$ $R^3 = CHO$ $R^4 = Me$

Beispiel 5

$$X = O$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CONH_2$ $R^4 = Me$
 $R^4 = Me$
 $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$

Beispiel 6

$$X = O R^{1} = H R^{2} = H R^{5} = Me R^{6} = H R^{7} = H$$
 $R^{3} = CSNHMe R^{4} = Me$
 $R^{4} = Me$
 $R^{4} = Me$
 $R^{5} = Me R^{6} = H R^{7} = H$

Beispiel 7

$$X = O$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CSNHPh$ $R^4 = Me$
 $R^4 = Me$
 $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$

Beispiel 8

$$X = O$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CSNHEt$ $R^4 = Me$
 $Salz: 2H_2O$ $Schmp.202°C$

WO 95/32203

35

PCT/EP95/01785

-22-

WO 95/32203

1 Beispiel 23

$$X = O$$
 $R^1 = COPy$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$
 $R^7 = H$ $R^3 = COPy$ $R^4 = Me$
Schmp. 325°C

Beispiel 24

$$x = 0$$
 $R^1 = Me$ $R^2 = Me$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = Me$

Salz: 2HCl Schmp. >300°C

10
Beispiel 25

$$x = 0$$
 $R^1 = Me$ $R^2 = Me$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = COPy$ $R^4 = Me$ Schmp. 315°C (Zers.)

15

Beispiel 26

$$X = O$$
 $R^1 = Me$ $R^2 = Me$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = R^e$ $R^4 = Me$
Schmp. 238-240°C

20

Beispiel 27

$$X = O$$
 $R^1 = Me$ $R^2 = Me$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = R^a$ $R^4 = Me$
Salz: 0,5H₂O Schmp. 271°C

25

Beispiel 28

$$X = O$$
 $R^1 = R^e$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = H$
 $R^7 = H$ $R^3 = R^e$ $R^4 = Me$
Schmp. 250°C (Zers.)

Salz: 2HCl Schmp. 221-222°C

$$x = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = CH_2OPh$ Schmp. 254-256°C (Zers.)

Beispiel 46

$$X = O$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = Me$ $R^7 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = CH_2OH$

10 Beispiel 47

$$X = O$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = Me$ $R^7 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = CH_2OMe$

Beispiel 48

15
$$X = O$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = Me$ $R^7 = H$ $R^4 = CH_2OEt$

Beispiel 49

$$X = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = Me$ $R^7 = H$
20 $R^3 = H$ $R^4 = CH_2O-n-Propyl$

Beispiel 50

$$x = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = Me$ $R^7 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = CH_2OiPr$

25

Beispiel 51

$$X = O$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = Me$ $R^7 = H$
 $R^3 = H$ $R^4 = CH_2O-n-Pentyl$

30 Beispiel 52

$$X = O$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = Me$ $R^7 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = CH_2O-n-Octyl$

Beispiel 53

$$x = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = Me$ $R^7 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = CH_2O - CH_2CH_2CH(CH_3)_2$

1 Beispiel 54

$$X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = Me R^6 = Me R^7 = H$$

 $R^3 = H R^4 = CH_2O-(CH_2)_3Ph$

5 Beispiel 55

$$X = O$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = Me$ $R^6 = Me$ $R^7 = H$
 $R^3 = H$ $R^4 = CH_2O-(CH_2)_3-Cyclohexyl$

Beispiel 56
10
$$X = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = Me$
 $R^3 = CHO$ $R^4 = CH_2OCHO$

Beispiel 57

$$X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$$

15 $R^3 = H R^4 = CH_2OCOMe$
Salz: $H_2SO_4 + 0,25H_2O$ Schmp. 230-232°C

Beispiel 58
$$x = 0 \quad R^1 = H \qquad R^2 = H \quad R^5 = H \qquad R^6 = H \qquad R^7 = Me$$
 20
$$R^3 = COMe \qquad \qquad R^4 = CH_2OCOMe$$

Beispiel 59

$$X = O$$
 $R^1 = COMe$
 $R^2 = H$
 $R^5 = H$
 $R^6 = H$
 $R^7 = H$
 $R^3 = CH_2Ph$
 $R^4 = CH_2OCOMe$

Beispiel 60 $X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$ $R^3 = H R^4 = CH_2OCOCH_2OH$ Salz: H_2SO_4 Schmp. 220°C (Zers.)

Beispiel 61 $X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$ $R^3 = COtBu R^4 = CH_2OCOtBu$

$$X = O$$
 $R^1 = COtBu$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = COOCH_2Ph$ $R^4 = CH_2OCOtBu$

$$X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$$
 $R^3 = H R^4 = CH_2OCOOEt$
Salz: H_2SO_4 Schmp. 214°C

10 Beispiel 64

$$X = O R^{1} = H R^{2} = H R^{5} = H R^{6} = H R^{7} = H$$
 $R^{3} = H R^{4} = CH_{2}OCOCH(Me)(NH_{2})$ (L)

Salz: 1,5H₂SO₄+0,25H₂O Schmp. 214°C (Zers.)

15 Beispiel 65

$$X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$$
 $R^3 = H R^4 = CH_2OCOCH(iPr)(NH_2)$ (L)
Salz: 1,5H₂SO₄+H₂O Schmp. 190°C (Zers.)

20 Beispiel 66

$$X = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = H$ $R^4 = CH_2OCOCH(CH_2Ph)(NH_2)$ (DL)
Salz: 2HCl+0,5H₂O Schmp. 205°C (Zers.)

25 Beispiel 67

$$X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$$

 $R^3 = Et R^4 = CH_2SMe$
Salz: $2HC1+2/3H_2O$ Schmp. $195-196$ °C (Zers.)

30 Beispiel 68

$$X = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = CH_2S(O)_2Me$ Salz: 2HCl Schmp. 252-253°C

-30-

1 Beispiel 69

$$X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$$

 $R^3 = H R^4 = CH_2NH_2$

Salz: 3HCl Schmp. 264-265°C (Zers.)

5

Beispiel 70

$$x = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = CH_2NHMe$ Salz: 3HCl Schmp. 273-274°C (Zers.)

10

Beispiel 71

$$X = O$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = CH_2NMe_2$ Schmp. 224-225°C

15

Beispiel 72

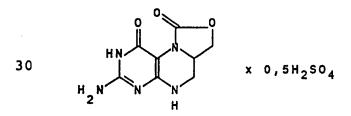
$$x = NH R^{1} = H R^{2} = H R^{5} = H R^{6} = H R^{7} = H$$
 $R^{3} = H R^{4} = CH_{2}OH$

20 Beispiel 73

$$X = NH R^1 = H$$
 $R^2 = H R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = CH_2OEt$ Schmp. 130°C (Zers.)

25 Beispiel 74

Verbindung der Formel



Schmp. >350°C

1 Beispiel 75

$$X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$$

 $R^3 = H R^4 = CH_2SEt$

5 Beispiel 76

$$X = O$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = H$ $R^4 = CH_2S-n-Propyl$

Beispiel 77

10
$$X = O$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = CH_2S-n-Butyl$

Beispiel 78

$$X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = Me$$

15 $R^3 = H R^4 = H$

Beispiel 79

$$X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = Me$$

 $R^3 = CHO R^4 = H$

Beispiel 80 $X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$ $R^3 = CSNHPh$ $R^4 = H$ Schmp. >300°C

Beispiel 81

$$X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$$

 $R^3 = CSNHCOPh R^4 = H$
Schmp. >220°C (Zers.)

30

Beispiel 82

$$X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$$
 $R^3 = COPh R^4 = H$

Schmp. >300°C

WO 95/32203 PCT/EP95/01785

-32-

Beispiel 83

$$X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$$
 $R^3 = COPy R^4 = CH_2CH_2CH_3$
Schmp. 298°C

5

Beispiel 84

$$X = NH R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$$
 $R^3 = R^5$
 $R^4 = H$
Schmp. >300°C

10

Beispiel 85

$$X = O$$
 $R^1 = COtBu$ $R^2 = H$ $R^5 = Ph$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = R^b$ $R^4 = Ph$
Schmp. 240°C (Zers.)

15

35

Beispiel 86

$$X = O R^1 = COiPr R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$$

 $R^3 = CO-(2-Chlorphenyl) R^4 = H$

20 <u>Beispiel 87</u> X = O $R^1 = COiPr$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = CO-(3-Chlorphenyl)$ $R^4 = H$

Beispiel 88 X = O $R^1 = COiPr$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = CO-(4-Chlorphenyl)$ $R^4 = H$

Beispiel 89 X = O $R^1 = COiPr$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = CO-(2-Fluorphenyl)$ $R^4 = H$

Beispiel 90 X = O $R^1 = COiPr$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = CO-(3-Fluorphenyl)$ $R^4 = H$

$$X = O$$
 $R^1 = COiPr$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = CO-(4-Fluorphenyl)$ $R^4 = H$

$$\overline{X} = 0$$
 $R^1 = COiPr$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = CO-(4-Iodphenyl)$ $R^4 = H$

Beispiel 93

10
$$X = O$$
 $R^1 = COiPr$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = CO-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)$ $R^4 = H$

Beispiel 94

$$X = O$$
 $R^1 = COiPr$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
15 $R^3 = CO-(2-Methoxyphenyl)$ $R^4 = H$

Beispiel 95

$$X = O$$
 $R^1 = COiPr$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = COOPh$ $R^4 = H$

20

$$X = O R^{1} = COiPr R^{2} = H R^{5} = H R^{6} = H R^{7} = H$$
 $R^{3} = CONMe_{2}$
 $R^{4} = H$

25 Beispiel 97

$$X = 0$$
 $R^1 = COiPr$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = CO-(2-Thienyl)$ $R^4 = H$

Beispiel 98

$$X = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = CO-(2-Chlorphenyl)$ $R^4 = H$

$$x = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
 $R^3 = CO - (3 - Chlorphenyl)$ $R^4 = H$

$$X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$$

 $R^3 = CO-(4-Chlorphenyl)$ $R^4 = H$

$$X = O$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = CO-(2-Fluorphenyl)$ $R^4 = H$

Beispiel 102

10
$$X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$$

 $R^3 = CO - (3-Fluorphenyl)$ $R^4 = H$

Beispiel 103

$$X = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
15 $R^3 = CO-(4-Fluorphenyl)$ $R^4 = H$

Beispiel 104

$$X = O R^{1} = H R^{2} = H R^{5} = H R^{6} = H R^{7} = H$$

 $R^{3} = CO-(4-Iodphenyl)$ $R^{4} = H$

20

$$x = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = CO-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)$ $R^4 = H$

25 Beispiel 106

$$x = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = CO-(2-Methoxyphenyl)$ $R^4 = H$

Beispiel 107

$$x = 0$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = COOPh$ $R^4 = H$

$$X = O R^1 = H R^2 = H R^5 = H R^6 = H R^7 = H$$
 $R^3 = CONMe_2 R^4 = H$

$$X = O R^{1} = H R^{2} = H R^{5} = H R^{6} = H R^{7} = H$$

 $R^{3} = CO-(2-Thienyl)$ $R^{4} = H$

5 Beispiel 110

$$X = O$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = CO-(4-tert-Butylphenyl)$ $R^4 = H$

Beispiel 111

10
$$X = O$$
 $R^1 = H$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = H$ Salz: 2HC1

Beispiel 112

15
$$X = O$$
 $R^1 = COiPr$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$ $R^3 = COMe$ $R^4 = 4-Acetylaminophenyl$

Beispiel 113

$$X = O$$
 $R^1 = COiPr$ $R^2 = H$ $R^5 = H$ $R^6 = H$ $R^7 = H$
20 $R^3 = COMe$ $R^4 = Ph$

Messung der Hemmung der Aktivität gereinigter Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS)

- Bei diesem Aktivitätsassay wird das bei der Bildung von NO durch gereinigte NOS anfallende Koprodukt L-Citrullin quantitativ erfaßt. Als Substrat der Enzymreaktion wird ³H-radiomarkiertes L-Arginin eingesetzt, das zu ³H-L-Citrullin und NO umgesetzt wird. Nach Beendigung der
- Enzyminkubation wird entstandenes L-Citrullin von unverbrauchtem L-Arginin mittels Ionenaustauschchromatographie aus dem Reaktionsgemisch entfernt; die durch Flüssigkeitsszintillation gemessene ³H-Aktivität entspricht dann der Menge an L-Citrullin, die ein direktes Maß für die Aktivität der NOS ist.

- Das Grundmedium für die Durchführung der Enzymreaktion ist TE-Puffer (Triethanolamin, EDTA, pH 7,0). Das Endvolumen jeder Inkubation beträgt 100 µl. Das Reaktionsgemisch wird erhalten, indem die folgenden 6 Komponenten auf Eis gemischt werden:
 - 1. "REA-Mix" (pH 7,0), der Triethanolamin, Calciumchlorid, Magnesiumchlorid, EDTA, L-Arginin, Calmodulin und Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) enthält;
- frisch zubereitete Stammlösung von β-Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat, reduzierte Form (NADPH);
 (6R)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-Biopterin-Dihydrochlorid-Stammlösung (BH₄) oder für Versuche ohne BH₄ stattdessen TE-Puffer;
- 4. gereinigte NO-Synthase aus Schweinekleinhirn oder aus Schweineleber;
 - 5. L-[2,3,4,5-3H]-Arginin-Hydrochlorid-Stammlösung (1,5-2,6 TBq/mmol);
 - 6. zu testende Substanz.

Die finalen Konzentrationen der Komponenten im Inkubationsvolumen von 100 µl sind:
Triethanolamin 50 mM, EDTA 0,5 mM, CaCl₂ 226 µM, MgCl₂
477 µM, L-Arginin 50 µM, Calmodulin 0,5 µM, FAD 5 µM,

- NADPH 1 mM, BH₄ (wenn zugesetzt) 2 μM, zu testende Substanz 100 μM. Nach dem Mischen der Komponenten auf Eis wird der Reaktionsansatz sofort in einem Wasserbad bei 37°C für 15 Minuten inkubiert. Nach dieser Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von 900 μl eiskaltem
- "Stoppuffer" (20 mM Natriumacetat, 2 mM EDTA, pH 5,5) abgestoppt und der Ansatz (Gesamtvolumen jetzt 1,0 ml) auf Eis gestellt. Zur Abtrennung des nicht umgesetzten ³H-L-Arginins wird das Gemisch auf eine Ionenaustauscher-

säule mit 0,8 ml Dowex AG 50 WX-8 (100-200 mesh) gegeben, 1 die zuvor mit 2 ml Stoppuffer gespült und äquilibriert wurde. Nach dem Auftragen der Probe wird die Säule zweimal mit je 1 ml Wasser eluiert. Der Durchlauf der Probe und das Eluat werden in Szintillationsgefäßen aufgefangen 5 und gereinigt (Gesamtvolumen 3 ml). Zu den 3 ml wäßriger Meßlösung werden 9 ml Szintillator-Lösung gegeben und die homogene Mischung wird in einem Flüssigszintillationszähler Tricarb 2500 TR (Packard) 1 Minute pro Probe gemessen. Die mit der zu testenden Substanz gefundene Akti-10 vität wird in Prozent der Aktivität der Kontrolle angegeben. Jede Substanz wird in einer Konzentration von 100 μM in Anwesenheit von 2 μM Tetrahydrobiopterin auf antagonistische Wirkung sowie in Abwesenheit von Tetrahydrobiopterin auf agonistische Wirkung auf die NOS getestet. 15 Alle Inkubationen werden in Triplikaten angesetzt. Jeder Versuch wird dreimal mit verschiedenen Enzympräparationen wiederholt. Einige Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle angegeben.

20

	Verbindung des Beispiels	Enzym aus	Citrullin-Bildung (% der Kontrolle)
25	57	Schweinehirn	66,3
	69	Schweinehirn	52,3
	70	Schweinehirn	42,5
	71	Schweinehirn	46,2
	73	Schweinehirn	0,0
30	74	Schweinehirn	42,6
	80	Schweinehirn	1,5
	82	Schweinehirn	6,7
	85	Schweinehirn	0,0

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungsformen

WO 95/32203 PCT/EP95/01785

-38-

1		
	Beispiel A	
	Gelatineweichkapseln, enthaltend 1	00 mg Wirkstoff pro
	Kapsel:	_
5		pro Kapsel
	Wirkstoff	100 mg
	aus Kokosfett fraktioniertes Triclycerid-Gemisch	400 mg
	Kapselinhalt	500 mg
10	•	
	Beispiel B	
	Injektionslösung, enthaltend 2,0 m	g Wirkstoff pro ml:
	•	pro ml
	Wirkstoff	2,0 mg
15	Polyethylenglycol 400	5,0 mg
	Natriumchlorid	2,7 mg
	Wasser zu Injektionszwecken	ad 1 ml
	Beispiel C	
20	Emulsion, enthaltend 60 mg Wirksto	ff pro 5 ml:
20	1	pro 100 ml Emulsion
	Wirkstoff	1,2 g
	Neutralöl	q.s.
	Natriumcarboxymethylcellulose	0,6 g
25	Polyoxyethylen-stearat	q.s.
	Glycerin rein	0,2 bis 2,0 g
	Geschmacksstoff	q.s.
	Wasser (entsalzt oder destilliert)	ad 100 ml
	Beispiel D	
30	Rektale Arzneiform, enthaltend 40 m	ng Wirkstoff pro
	Suppositorium:	
	·	pro Suppositorium
	Wirkstoff	40 mg
35	Suppositoriengrundmasse	ad 2 g

Beispiel E

Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Tablette:

		pro Tablette	≥
5	Wirkstoff	40 mg	
	Lactose	600 mg	
	Maisstärke	300 mg	
	lösliche Stärke	20 mg	
	Magnesiumstearat	40 mg	
10		1000 mg	

Beispiel F

Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro Dragee:

		pro	Dragee
15	Wirkstoff	50	mg
	Maisstärke	100	mg
	Lactose	60	mg
	sec. Calciumphosphat	30	mg
	lösliche Stärke	5	mg
20	Magnesiumstearat	10	mg
	kolloidale Kieselsäure	5	mg
		260	mo

Beispiel G

Für die Herstellung des Inhalts von Hartgelatinekapseln eignen sich die folgenden Rezepturen:

	a)	Wirkstoff	100	mg
		Maisstärke	300	mg
30			400	mg
	b)	Wirkstoff	140	mg
		Milchzucker	180	mg
		Maisstärke	180	mg
			500	mg

WO 95/32203 PCT/EP95/01785

-40-

1

Beispiel H

Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden (100 mg Wirkstoff in 1 ml = 20 Tropfen):

5 Wirkstoff g Benzoesäuremethylester 0,07 g Benzoesäureethylester 0,03 g Ethanol 96 %ig 5 ml ad 100 ml

entmineralisiertes Wasser

10

15

20

25

30

PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I,

5

10

in der

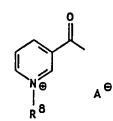
X für O oder NH steht;

für Wasserstoff, Methyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, Nicotinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;

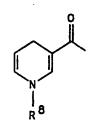
 \mathtt{R}^2 für Wasserstoff oder Methyl steht;

für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, unsubstituiertes Benzoyl, substituiertes Benzoyl, Pyridoyl, Thienylcarbonyl, einen der Reste

25



oder



30

20

den Rest $R^9R^{9a}N$ -CO-, den Rest $R^9R^{9a}N$ -CS-, Phenoxy-carbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht;

R⁴ für Wasserstoff, (C₂-C₅)-Alkyl, unsubstituiertes
Phenyl, substituiertes Phenyl oder den Rest R^{4a}-CH₂steht;

 R^{4a} für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkylmercapto, den Rest $-S(O)_m R^{10}$, wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den Rest $-NR^{11}R^{12}$ oder den Rest $-OR^{13}$ steht oder

WO 95/32203 PCT/EP95/01785

-42-

- 1 R³ und R^{4a} zusammen für die Gruppierung -CO-O- stehen, wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des Pteridinmoleküls gebunden ist;
 - R⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht;
- 5 $extsf{R}^6$ für Wasserstoff oder Methyl steht;
 - R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht;
 - R^8 für (C_1-C_{10}) -Alkyl oder Benzyl steht;
 - R⁹ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzoyl steht;
- 10 R^{9a} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht;
 - R¹⁰ für Methyl steht;
 - ${\bf R}^{11}$ und ${\bf R}^{12}$ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;
- Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino-(C₂-C₆)-alkanoyl oder ((C₁-C₂)-Alkoxy)carbonyl steht;
- 20 A⁹ für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht; und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, die durch einen erhöhen Stickstoffmonoxid-Spiegel bedingt sind.
- Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X für Sauerstoff steht.
- 3. Verwendung gemäß Anspruch 1 und/oder 2, dadurch ge30 kennzeichnet, daß R³ für Wasserstoff, (C₁-C₅)-Alkanoyl,
 unsubstituiertes Benzoyl, ein-, zwei- oder dreifach substituiertes Benzoyl, Thienylcarbonyl, Nicotinoyl, einen
 der Reste

5

oder für R^9NH -CO-, R^9NH -CS- oder (CH₃)₂N-CO- steht.

- 4. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 für Wasserstoff, Phenyl, durch eine Acetylaminogruppe substituiertes Phenyl oder den Rest R^{4a} - CH_2 steht, wobei bevorzugt R^{4a} für Wasserstoff oder den Rest $-OR^{13}$ steht, wobei besonders bevorzugt R^{13} für (C_1-C_{10}) -Alkyl oder (C_1-C_5) -Alkanoyl steht.
- 5. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung pathologischer Blut20 druckabfälle, insbesondere beim septischen Schock und der Krebstherapie mit Cytokinen.
- 6. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeutung von entzündlichen Erkrankungen, insbesondere Colitis ulcerosa.
 - 7. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von Infarktschäden und/oder Reperfusionsschäden.
 - 8. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von Transplantat-Ab-

- stoßungsreaktionen.
 - 9. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des Nervensystems aus der Reihe Morbus Alzheimer, Epilepsie und Migräne.
 - 10. Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I,

in der

X für O oder NH steht;

R¹ für Wasserstoff, Methyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, Nicotinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;

R² für Wasserstoff oder Methyl steht;

R³ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, (C₁-C₅)-Alkanoyl, unsubstituiertes Benzoyl, substituiertes Benzoyl, Pyridoyl, Thienylcarbonyl, einen der Reste

25 A^{Θ} A^{Θ}

WO 95/32203 PCT/EP95/01785

-45-

den Rest R⁹R^{9a}N-CO-, den Rest R⁹R^{9a}N-CS-, Phenoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht;

- R⁴ für Wasserstoff, (C₂-C₅)-Alkyl, unsubstituiertes Phenyl, substituiertes Phenyl oder den Rest R^{4a}-CH₂-steht;
- R^{4a} für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkylmercapto, den Rest $-S(0)_m R^{10}$, wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den Rest $-NR^{11}R^{12}$ oder den Rest $-OR^{13}$ steht oder
- R³ und R^{4a} zusammen für die Gruppierung -CO-O- stehen, wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des Pteridinmoleküls gebunden ist;
 - R⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht;
 - R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht;
 - R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht;
- 15 R⁸ für (C₁-C₁₀)-Alkyl oder Benzyl steht;
 - R⁹ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzoyl steht;
 - R^{9a} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht;
 - R¹⁰ für Methyl steht;

nyl steht;

gische Wirkstoffe.

- 20 R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;
 - R¹³ für Wasserstoff, (C_1-C_{10}) -Alkyl, 2-Methoxyethyl, Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl, (C_1-C_5) -Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino- (C_2-C_6) -alkanoyl oder $((C_1-C_2)$ -Alkoxy)carbo-
- A^O für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht; und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch verträglichen Salze, wobei aber, wenn X für Sauerstoff und gleichzeitig R⁴ für den Rest R^{4a}-CH₂- steht, mindestens einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁷ eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, als pharmakolo-

25

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶:

A61K 31/505, C07D 475/04, 475/06

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 95/32203

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

30. November 1995 (30.11.95)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP95/01785

A3

(22) Internationales Anmeldedatum:

11. Mai 1995 (11.05.95)

(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Prioritätsdaten:

P 44 18 097.7

24. Mai 1994 (24.05.94)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AKTIENGESELLSCHAFT HOECHST [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): Pfleiderer, Wolfgang [DE/DE]; Lindauer Strasse 47, D-78464 Konstanz (DE). SCHMIDT, Harald [DE/DE]; Lorettoweg 19, D-97337 Dettelbach (DE). HENNING, Rainer [DE/JP]; Sannencho Building 3F, 40-17, Nishihara 3-chome, Shibuya-ku, Tokyo 151 (JP).
- (74) Anwalt: MULEY, Ralf; Hoechst Aktiengesellschaft, Werk Cassella, Hanauer Landstrasse 526, D-60386 Frankfurt am Main (DE).

Veröffentlicht

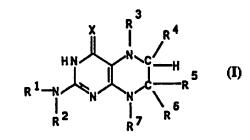
Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchen-28. Dezember 1995 (28.12.95) berichts:

- (54) Title: USE OF TETRAHYDROPTERIDINE DERIVATIVES AS NO-SYNTHASE INHIBITORS
- (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TETRAHYDROPTERIDIN-DERIVATEN ALS HEMMSTOFFE DER NO-SYNTHASE

(57) Abstract

The present invention relates to the use of pteridine derivatives of general formula (I) in which X is O or NH and R⁴ may, for instance, be hydrogen, phenyl or the radical R^{4a}-CH₂ and R^{4a} is e.g. hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl mercapto, the radical -NR¹¹R¹² or the radical -OR¹³, and in which R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R¹¹, R¹² and R¹³ have the meanings given in claim 1, which are carbon monoxide-synthase inhibitors, for the treatment of diseases caused by a raised carbon monoxide level.



(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel (I), in der X für O oder NH steht und R4 z.B. für Wasserstoff, Phenyl oder den Rest R4a-CH2- steht und R4a z.B. für Wasserstoff, (C1-C4)-Alkylmercapto, den Rest -NR11R12 oder den Rest -OR13 steht, und in der R1, R2, R3, R5, R6, R7, R11, R12 und R13 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, die Hemmstoffe der Stickstoffmonoxid-Synthase sind, zur Behandlung von Krankheiten, die durch einen erhöhten Stickstoffmonoxid-Spiegel bedingt sind.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

ΑT	Osterreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
ΑU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumānien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dānemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Intr onal Application No PCT/EP 95/01785

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C 6 A61K31/505 C07D475/04 C07D475/06 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC **B. FIELDS SEARCHED** Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No. Category * 1-4,7,9 P,X WO.A.94 14780 (THE WELLCOME FOUNDATION) 7 July 1994 see the whole document insbesondere Anspruch 6 CHEM. BER., 1970, 722-34, KONRAD, GUENTHER ET AL 'Pteridines. 10 X XXXVII. Synthesis and properties of 2,4-diaminopteridines and their 5,6,7,8-tetrahydro derivatives' see the whole document insbesondere Seite 724, Verbindungen 17 Patent family members are listed in annex. Further documents are listed in the continuation of box C. Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu-"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or ments, such combination being obvious to a person skilled document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report 24.11.95 14 November 1995 Authorized officer Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Mair, J Fax (+31-70) 340-3016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No PCT/EP 95/01785

		PCT/EP 95/01785		
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 107, no. 4, 1992 pages 1088-1091, JORENS, P.G. ET AL 'Pterins inhibit nitric oxide synthase activity in rat alveolar macrophages' cited in the application see the whole document	1-10		
A	MOLECULAR PHARMACOLOGY, vol. 43, no. 1, 1993 pages 6-10, SAKAI, N. ET AL 'Tetrahydrobiopterin is required for cytokine-induced nitric oxide production in a murine macrophage cell line (RAW 264)' see the whole document	1-10		
A	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 199, no. 2, 15 March 1994 pages 504-510, SCHOEDON, G. ET AL 'Nitric oxide production depends on preceding tetrahydrobiopterin synthesis by endothelial cells: selective suppression of induced nitric oxide production by sepiapterin reductase inhibitors' see the whole document	1-10		
A	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol. 266, no. 4, April 1994 pages L455-L460, NAKAYAMA, D.K. ET AL 'Tetrahydrobiopterin synthesis and inducible nitric oxide production in pulmonary artery smooth muscle' see the whole document insbesondere Seite L459, Zeile 24-37	1-10		
A	JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 172, December 1990 pages 1599-1607, WERNER-FELMAYER, G. ET AL 'Tetrahydrobiopterin-dependent formation of nitrite and nitrate in murine fibroblasts' see the whole document insbesondere Seite 1605, Spalte 2, Zeile 29-50	1-10		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP95/01785

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)				
This inte	This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:				
1.	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:				
2. X	Claims Nos.: 1-10 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: In view of the large number of compounds which are theoretically defined by the				
	formula in claim 1, the search was restricted by economic considerations to the				
3.	examples and the general inventive concept. Claims Nos.:				
	because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).				
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)				
This Inte	rnational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:				
	·				
	·				
	•				
1.	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.				
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.				
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:				
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:				
Remark	on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees.				

TEMMINISTER SERVICES THE COL

information on patent family members

Internal Application No
PCT/EP 95/01785

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ionales Aktenzeichen PCT/EP 95/01785

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K31/505 C07D475/04 C07 C07D475/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüßtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gehiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C.	ALS	WESENTLICH	ANGESEHENE	UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO,A,94 14780 (THE WELLCOME FOUNDATION) 7.Juli 1994 siehe das ganze Dokument insbesondere Anspruch 6	1-4,7,9
X	CHEM. BER., 1970, 722-34, KONRAD, GUENTHER ET AL 'Pteridines. XXXVII. Synthesis and properties of 2,4-diaminopteridines and their 5,6,7,8-tetrahydro derivatives' siehe das ganze Dokument insbesondere Seite 724, Verbindungen 17	10
	-/	

Х Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiselhast er-soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,
- eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

24.11.95

·&· Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14.November 1995

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Mair, J

Int ionales Aktenzeichen
PCT/EP 95/01785

	(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		95/01/85 Betr. Anspruch Nr.	
C.(Fortsetzu Kategorie*				
A	BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, Bd. 107, Nr. 4, 1992 Seiten 1088-1091,		1-10	
	JORENS, P.G. ET AL 'Pterins inhibit nitric oxide synthase activity in rat alveolar macrophages' in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument			
A	MOLECULAR PHARMACOLOGY, Bd. 43, Nr. 1, 1993 Seiten 6-10, SAKAI, N. ET AL 'Tetrahydrobiopterin is required for cytokine-induced nitric oxide production in a murine macrophage cell line (RAW 264)' siehe das ganze Dokument	·	1-10	
A	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, Bd. 199, Nr. 2, 15.März 1994 Seiten 504-510, SCHOEDON, G. ET AL 'Nitric oxide production depends on preceding tetrahydrobiopterin synthesis by		1-10	
,	endothelial cells: selective suppression of induced nitric oxide production by sepiapterin reductase inhibitors siehe das ganze Dokument	•		
A	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, Bd. 266, Nr. 4, April 1994 Seiten L455-L460, NAKAYAMA, D.K. ET AL 'Tetrahydrobiopterin synthesis and inducible nitric oxide production in pulmonary artery smooth muscle' siehe das ganze Dokument insbesondere Seite L459, Zeile 24-37		1-10	
A	JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, Bd. 172, Dezember 1990 Seiten 1599-1607, WERNER-FELMAYER, G. ET AL 'Tetrahydrobiopterin-dependent formation of nitrite and nitrate in murine fibroblasts' siehe das ganze Dokument insbesondere Seite 1605, Spalte 2, Zeile 29-50		1-10	
	·			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/01785

Feld I I	Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)
Gemäß A	rtikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
	Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
	Ansprüche Nr. 1-10 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich In Hinblick auf die grosse Zahl der Verbindungen, die die Formel in Anspruch 1 theoretisch definiert, wurde die Recherche aus ökonomischen Gründen beschränkt. Die Recherche beschränkte sich auf die Beispiele und das allgemeine erfinderische Konzept.
	weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II	Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
De men	nationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
1.	Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2.	Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert
3.	Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.	Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
Bemerku	ngen hinsichtlich eines Widerspruchs Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt. Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlich.....gen, die zur seiben Patentiamilie gehören

Inv ionales Aktenzeichen
PCT/EP 95/01785

.

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)